

Rec'd PCT/PTO 16 MAY 2005
10/555000 145500

05.12.03

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office.

RECEIVED

03 FEB 2004

WIPO

出願年月日
Date of Application: 2002年11月18日

出願番号
Application Number: 特願2002-333213

[ST. 10/C]: [JP2002-333213]

出願人
Applicant(s): 参天製薬株式会社

RECEIVED

03 FEB 2004

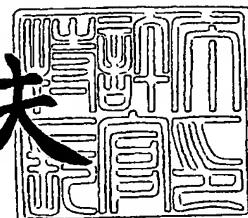
WIPO PCT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 1月15日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特2003-3111851

【書類名】 特許願
【整理番号】 PK020123
【提出日】 平成14年11月18日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A61K
【発明者】
【住所又は居所】 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社
研究所内
【氏名】 秦野 正和
【発明者】
【住所又は居所】 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社
研究所内
【氏名】 中島 正
【発明者】
【住所又は居所】 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社
研究所内
【氏名】 松木 雄
【発明者】
【住所又は居所】 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社
研究所内
【氏名】 原 英彰
【特許出願人】
【識別番号】 000177634
【氏名又は名称】 参天製薬株式会社
【代理人】
【識別番号】 100083149
【弁理士】
【氏名又は名称】 日比 紀彦

【選任した代理人】

【識別番号】 100060874

【弁理士】

【氏名又は名称】 岸本 瑛之助

【選任した代理人】

【識別番号】 100079038

【弁理士】

【氏名又は名称】 渡邊 彰

【選任した代理人】

【識別番号】 100069338

【弁理士】

【氏名又は名称】 清末 康子

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 189822

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 Rhoキナーゼ阻害剤と β 遮断剤からなる緑内障治療剤および高眼圧症治療剤。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 Rhoキナーゼ阻害剤と β 遮断剤との組み合わせからなる緑内障治療剤。

【請求項 2】 Rhoキナーゼ阻害剤と β 遮断剤との組み合わせからなり、お互いにその作用を補完および／または増強することを特徴とする緑内障治療剤。

【請求項 3】 Rhoキナーゼ阻害剤が (R) -トランス-N-(ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド、(R)-(+)-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド、1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモピペラジン若しくは1-(5-イソキノリンスルホニル)-2-メチルピペラジンである請求項 1 または請求項 2 記載の緑内障治療剤。

【請求項 4】 β 遮断剤がチモロール、ベフノロール、カルテオロール、ニプラジロール、ベタキソール、レボブノロール若しくはメチプラノロール (Metipranolol) である請求項 1 または請求項 2 記載の緑内障治療剤。

【請求項 5】 Rhoキナーゼ阻害剤と β 遮断剤との組み合わせからなる高眼圧症治療剤。

【請求項 6】 Rhoキナーゼ阻害剤と β 遮断剤との組み合わせからなり、お互いにその作用を補完および／または増強することを特徴とする高眼圧症治療剤。

【請求項 7】 Rhoキナーゼ阻害剤が (R) -トランス-N-(ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド、(R)-(+)-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド、1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモピペラジン若しくは1-(5-イソキノリンスルホニル)-2-メチルピペラジンである請求項 5 または請求項 6 記載の高眼圧症治療剤。

【請求項 8】 β 遮断剤がチモロール、ベフノロール、カルテオロール、ニプラ

ジロール、ベタキソール、レボブノロール若しくはメチプラノロール (Metipranolol) である請求項 5 または請求項 6 記載の高眼圧症治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明はRhoキナーゼ阻害剤と β 遮断剤との組み合わせからなる緑内障治療剤および高眼圧症治療剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

緑内障は、種々の病因により眼圧が上昇し、眼球の内部組織（網膜、視神経等）が障害を受けることで失明に至る危険性のある難治性の眼疾患である。緑内障の治療方法としては、眼圧下降療法が一般的であり、その代表的なものとして薬物療法、レーザー治療法、手術療法等がある。

【0003】

また、高眼圧症とは、眼圧が規定値以上のレベルにあるが、眼球の内部組織に障害がなく視野に異常がない状態を指す。全ての高眼圧症が緑内障に移行するわけではないが、一般に眼圧レベルが高いほど移行の確率が高いとされ、高眼圧症に対しても眼圧下降を目的とした薬物療法が行われている。

【0004】

薬物療法には、交感神経刺激薬（エピネフリン等の非選択性刺激薬、アラクロンジン等の α_2 刺激薬）、交感神経遮断薬（チモロール、ベフノロール、カルテオロール、ニプラジロール、ベタキソール、レボブノロール、メチプラノロール等の β 遮断剤、塩酸ブナゾシン等の α_1 遮断薬）、副交感神経作動薬（ピロカルピン等）、炭酸脱水酵素阻害薬（アセタゾラミド等）、プロスタグランジン類（イソプロピルウノプロストン、ラタノプロスト、トラボプロスト、ビマトプロスト等）などの薬物が使用されている。

【0005】

最近、新たな作用機序に基づく緑内障治療剤としてRhoキナーゼ阻害剤が見出された（特許文献1参照）。Rhoキナーゼ阻害剤は、線維柱帯流出経路からの房

水流出を促進することで眼圧を下降させることが、非特許文献1に開示されており、さらにその作用機序は線維柱帯細胞における細胞骨格の再構築であることが、上記非特許文献1や非特許文献2に示唆されている。

【0006】

ところで、緑内障を治療する目的で眼圧下降作用を有する薬剤を組み合わせて用いることは、以前から研究されており既にいくつかの報告がある。例えば、特許文献2には、交感神経遮断薬とプロスタグランジン類の組み合わせの投与が報告されている。また、特許文献3には、眼圧を下降させる薬剤をいくつか組み合わせて眼に投与することによる緑内障の治療方法が開示されている。

【0007】

しかしながら、いずれの報告にもRhoキナーゼ阻害剤に関する記載は全くなされておらず、当然、それらと β 遮断剤との併用効果に関する記載もない。

【0008】

上述したように、これまでRhoキナーゼ阻害剤と β 遮断剤とを組み合わせた時の緑内障または高眼圧症の治療効果に関する研究および報告は全くなされていなかった。

【0009】

【特許文献1】

国際公開W000/09162号パンフレット。

【0010】

【非特許文献1】

IOVS, 42, 137-144(2001)。

【0011】

【非特許文献2】

IOVS, 42, 1029-1037(2001)。

【0012】

【特許文献2】

特許第2726672号公報。

【0013】

【特許文献3】

国際公開W002/38158号パンフレット。

【0014】**【発明が解決しようとする課題】**

新規な作用機序を有するRhoキナーゼ阻害剤と β 遮断剤との組み合わせによる
緑内障治療剤および高眼圧症治療剤としての有用性を見出すことは非常に興味の
ある課題である。

【0015】**【問題を解決するための手段】**

本発明者らは、Rhoキナーゼ阻害剤と β 遮断剤の組み合わせによる効果を鋭意
研究した結果、これらの薬剤を組み合わせることで各薬剤の単独使用時と比較し
て眼圧下降作用が増強および/またはその作用の持続性が向上することを見出し
、本発明を完成させた。詳細な試験方法およびその結果は後述の薬理試験の項で
説明するが、Rhoキナーゼ阻害剤と β 遮断剤とを組み合わせることにより、眼圧
下降作用の顕著な増強および/またはその作用持続性の顕著な向上が見られた。
本発明は眼圧上昇を伴う眼疾患（例えば、高眼圧症等）やそれらの予防にも好適
に用いることができる。

【0016】**【発明の実施の形態】**

本発明の第1のものは、Rhoキナーゼ阻害剤と β 遮断剤との組み合わせからな
る緑内障治療剤であり、お互いにその作用を補完および/または増強するもので
ある。

【0017】

本発明の第2のものは、Rhoキナーゼ阻害剤と β 遮断剤との組み合わせからな
る高眼圧症治療剤であり、お互いにその作用を補完および/または増強するもの
である。

【0018】

投与形態としては、Rhoキナーゼ阻害剤と β 遮断剤を別々の製剤とした形、即
ち併用投与してもよく、また、これらを1つに製剤化した形、即ち合剤の形で投

与してもよい。

【0019】

本発明におけるRhoキナーゼ阻害剤および β 遮断剤は塩の形態も包含する。それらの化合物がアミノ基等の塩基性基を含む場合には、塩酸、硝酸等の無機酸の塩やシュウ酸、琥珀酸、酢酸、マレイン酸等の有機酸の塩となっていてもよく、カルボキシ基等の酸性基を含む場合には、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩、カルシウム等のアルカリ土類金属塩となっていてもよい。

【0020】

また、本発明におけるRhoキナーゼ阻害剤および β 遮断剤は、エステル等の誘導体も包含する。エステルの具体例としては、メチルエステル、エチルエステル、イソプロピルエステル等のアルキルエステルが例示される。

【0021】

さらに、本発明におけるRhoキナーゼ阻害剤および β 遮断剤は、水和物または溶媒和物の形態をとってもよい。

【0022】

本発明は、Rhoキナーゼ阻害剤と β 遮断剤とを組み合わせて緑内障または高眼圧症を治療するところに特徴がある。

【0023】

Rhoキナーゼ阻害剤とは、Rhoの活性化に伴い活性化されるセリン／スレオニンキナーゼを阻害する化合物を意味する。例えば、ROK α (ROCK-II)、p160ROCK (ROK β 、ROCK-I) およびその他のセリン／スレオニンキナーゼ活性を有するタンパク質を阻害する化合物が挙げられる。Rhoキナーゼ阻害剤の具体例としては、W098/06433やW000/09162に開示されている (R) -トランス-N- (ピリジン-4-イル) -4- (1-アミノエチル) シクロヘキサンカルボキサミド、(R) - (+) -N- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -4- (1-アミノエチル) ベンズアミド等のRhoキナーゼ阻害剤やW097/23222やNature, 389, 990-994(1997)に開示されている 1- (5-イソキノリンスルホニル) ホモピペラジン、1- (5-イソキノリンスルホニル) -2-メチルピペラジン等のRhoキナーゼ阻害剤が例示される。

【0024】

一方、 β 遮断剤は眼圧下降作用を有し緑内障治療または高眼圧症治療に有用なものであればよく、眼圧下降作用を有する β 遮断剤の具体例としては、既に緑内障治療剤または高眼圧症治療剤として市販されているチモロール、ベフノロール、カルテオロール、ニプラジロール、ベタキソール、レボブノロール若しくはメチプラノロール (Metipranolol) が好適に使用される。

【0025】

本発明を実施するための製剤としては、Rhoキナーゼ阻害剤と β 遮断剤とを別々に処方した2つの製剤でもよく、また、それぞれの成分を配合した1つの製剤でもよい。これらの製剤化には特別な技術は必要なく、汎用される技術を用いて製剤化をことができる。投与方法としては眼局所投与が好ましく、その剤型としては点眼剤または眼軟膏が好ましい。

【0026】

Rhoキナーゼ阻害剤と β 遮断剤とを別々に製剤化する場合は、それぞれ公知の方法に準じて製剤を調製することができる。例えば、Rhoキナーゼ阻害剤の製剤は、前記の国際公開特許公報 (W000/09162、W097/23222) に記載の製剤例を参考にして調製することができる。 β 遮断剤の製剤としては、既に緑内障治療剤または高眼圧症治療剤として市販されているチモロール、ベフノロール、カルテオロール、ニプラジロール、ベタキソール、レボブノロール、メチプラノロール (Metipranolol) 等の製剤またはそれに準じたものを使用することができる。

【0027】

Rhoキナーゼ阻害剤と β 遮断剤とを配合した製剤を調製する場合も、公知の方法に準じて調製することができる。例えば点眼剤は、塩化ナトリウム、濃グリセリン等の等張化剤、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等の緩衝剤、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ステアリン酸ポリオキシル40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の界面活性剤、クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等の安定化剤、塩化ベンザルコニウム、パラベン等の防腐剤などを必要に応じて使用して、調製することができる。pHは眼科製剤に許容される範囲内にあればよく、pH4～8の範囲が好ましい。参考までにその製剤例の一部を後述の実

施例の項に記載するが、その製剤例は本発明の範囲を限定するものではない。

【0028】

Rhoキナーゼ阻害剤および β 遮断剤の投与量は、患者の症状、年齢、剤型、投与経路等に応じて定めることができる。点眼投与の場合を例にとり以下に簡単に説明する。Rhoキナーゼ阻害剤の投与量は薬物の種類により異なるが、通常1日の投与量は0.025～10000 μ gの範囲で、1日に1回または数回に分けて投与することができ、それらの用量は患者の年齢、症状等により適宜増減できる。

【0029】

β 遮断剤の投与量は薬物の種類によって異なるが、通常1日の投与量は5～5000 μ gの範囲で、1日に1回または数回に分けて投与できる。より具体的に言えば、チモロールの場合には1日量として5～1500 μ gが、ベフノロールの場合には1日量として10～2000 μ gが、カルテオロールの場合には1日量として10～5000 μ gが、ニプラジロールの場合には1日量として10～1250 μ gが、ベタキソールの場合には1日量として50～1000 μ gが、レボブノロールの場合には1日量として5～5000 μ gが、メチプラノロールの場合には1日量として5～5000 μ gが通常使用され、それらの用量は患者の年齢、症状等により適宜増減できる。また、他の β 遮断剤についても同様な基準に基づいて、その用量を定めることができる。

【0030】

これらの投与量はRhoキナーゼ阻害剤と β 遮断剤とを併用投与するときに適用されるが、Rhoキナーゼ阻害剤と β 遮断剤とを配合した製剤を投与する場合には、1日の投与量が上記の各成分の量またはそれ以下になるように、配合割合を適宜選択した製剤を調製して、その配合製剤を1日1回または数回に分けて投与できる。

【0031】

以下に実施例として製剤例および薬理試験を示すが、これらは本発明をより良く理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

【0032】

【実施例】

[製剤例]

本発明におけるRhoキナーゼ阻害剤の代表化合物として (R) - (+) - N - (1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) - 4 - (1-アミノエチル) ベンズアミド二塩酸塩を用い、 β 遮断剤の代表化合物としてチモロールを用いて、それらを配合した点眼剤の一般的な製剤例を以下に示す。

【0033】

点眼剤 (100mL中)

(R) - (+) - N - (1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) - 4 - (1-アミノエチル) ベンズアミド二塩酸塩	0. 1 g
マレイン酸チモロール	0. 34 g
ホウ酸	0. 2 g
濃グリセリン	0. 25 g
塩化ベンザルコニウム	0. 005 g
希塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量

【0034】

[薬理試験]

Rhoキナーゼ阻害剤と β 遮断剤との組み合わせによる有用性を調べるため、日本白色ウサギ（系統：JW、性別：雄性）にRhoキナーゼ阻害剤と β 遮断剤を併用投与して眼圧下降効果を検討した。Rhoキナーゼ阻害剤としては (R) - (+) - N - (1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) - 4 - (1-アミノエチル) ベンズアミド二塩酸塩（以下、Rhoキナーゼ阻害化合物Aとする）を、 β 遮断剤としてチモロール（以下、 β 遮断剤Aとする）を用いた。

【0035】

(被験化合物溶液の調製)

Rhoキナーゼ阻害化合物A溶液の調製

Rhoキナーゼ阻害化合物Aを生理食塩水に溶解後、水酸化ナトリウムを加えて

pHを約6.5とし、濃度が0.1%のRhoキナーゼ阻害化合物A溶液を調製した。

【0036】

β遮断剤A溶液の調製

β遮断剤A溶液として、市販のチモロール点眼液（登録商標「チモプトール」0.25%）を使用した。

【0037】

（試験1）

Rhoキナーゼ阻害化合物Aとβ遮断剤Aとの併用効果を検討した。比較対照として、Rhoキナーゼ阻害化合物A単独投与またはβ遮断剤A単独投与による効果も検討した。コントロールには基剤（生理食塩水）のみを投与した。

【0038】

実験動物は日本白色ウサギ（系統：JW、性別：雄性、一群4匹）を使用した。

【0039】

（投与方法および測定方法）

1. Rhoキナーゼ阻害化合物Aとβ遮断剤Aとの併用投与

1) 0.4%塩酸オキシブロカイン点眼液（登録商標「ベノキシール」0.4

%液）をウサギの両眼に一滴点眼し局所麻酔をした。

【0040】

2) 被験化合物溶液投与直前に眼圧を測定し初期眼圧とした。

【0041】

3) Rhoキナーゼ阻害化合物A溶液（50μl）をウサギの片眼に点眼した（対側眼は無処置）。同時にβ遮断剤A溶液を点眼するには不可能なので、少し時間（約5分）をおいてβ遮断剤A溶液（50μl）を同一眼に点眼した。

【0042】

4) Rhoキナーゼ阻害化合物A溶液点眼の1時間、2時間および4時間後に0.4%塩酸オキシブロカイン点眼液を一滴両眼に点眼し局所麻酔後、眼圧を測定した。

【0043】

眼圧は各3回測定し、その平均値を結果に示す。

【0044】

2. Rhoキナーゼ阻害化合物A単独投与

β 遮断剤A溶液を生理食塩水に代え、他は上記併用投与試験と同じ方法で試験をした。

【0045】

3. β 遮断剤A単独投与

Rhoキナーゼ阻害化合物A溶液を生理食塩水に代え、他は上記併用投与試験と同じ方法で試験をした。

【0046】

4. コントロール

Rhoキナーゼ阻害化合物A溶液および β 遮断剤A溶液を生理食塩水に代え、他は上記併用投与試験と同じ方法で試験をした。

【0047】

(結果および考察)

試験1の結果を図1に示す。眼圧は初期眼圧からの変化値を示す。

【0048】

図1から明らかなように、Rhoキナーゼ阻害化合物Aと β 遮断剤Aの併用群は、いずれも薬剤単独投与群、すなわち、Rhoキナーゼ阻害化合物A投与群または β 遮断剤A投与群よりも優れた眼圧下降作用を示し、またその作用の持続性の向上を示した。上記のことから、Rhoキナーゼ阻害剤と β 遮断剤を組み合わせることにより、より強い眼圧下降効果および持続効果の向上が得られることが認められる。

【0049】

【発明の効果】

Rhoキナーゼ阻害剤と β 遮断剤とを組み合わせて眼に投与することで、眼圧下降作用の増強および/またはその作用の持続性の向上が認められる。したがって

、本発明は緑内障治療剤および高眼圧症治療剤として有用である。

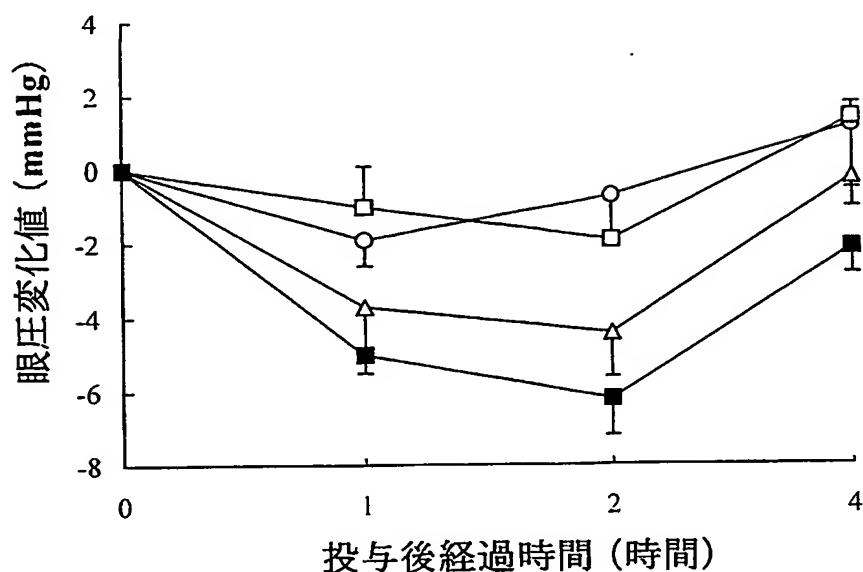
【図面の簡単な説明】

【図1】

各投与群の眼圧の経時変化を示すグラフである。眼圧は初期眼圧からの変化値で示す。■はRhoキナーゼ阻害化合物Aと β 遮断剤Aとの併用投与群、□はRhoキナーゼ阻害化合物A単独投与群、△は β 遮断剤A単独投与群、○はコントロール群を示す。

【書類名】図面

【図1】

■: Rho キナーゼ阻害化合物 A と β 遮断剤 A との併用投与群

□: Rho キナーゼ阻害化合物 A 単独投与群

△: β 遮断剤 A 単独投与群

○: コントロール群

【書類名】要約書

【要約】

【課題】新規な作用機序を有するRhoキナーゼ阻害剤と β 遮断剤との組み合わせによる緑内障治療剤および高眼圧症治療剤としての有用性を見出すこと。

【解決手段】Rhoキナーゼ阻害剤と β 遮断剤とを組み合わせることで、眼圧下降作用をお互いに補完および／または増強する。投与の形態としては、併用投与しても、合剤として投与してもよい。

【選択図】図1

特願 2002-333213

出願人履歴情報

識別番号 [000177634]

1. 変更年月日 1990年 8月 6日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号
氏 名 参天製薬株式会社